

——医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。——

使用上の注意改訂のお知らせ

2014年8月

製造販売元 興和株式会社
販売元 興和創薬株式会社

高血圧・狭心症治療剤

ハイパジール^{コーワ錠}3 ハイパジール^{コーワ錠}6

HYPADIL Kowa Tab.3・Tab.6
(ニプラジロール製剤)

処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること

この度、標記製品の「使用上の注意」を下記のとおり改訂致しましたので、ご案内申し上げます。
なお、新しい添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

記

1. 改訂内容（下線 部：薬食安通知によらない改訂）

改訂後（2014年8月改訂）	改訂前
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1)～(8) 省略（現行のとおり）</p> <p>(9) ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤（シルденаフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）<u>又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤（リオシグアト）</u>を投与中の患者〔本剤とこれらの薬剤との併用により降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させることがある。〕（「相互作用」(1)の項参照）</p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1)～(8) 省略</p> <p>(9) ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤（シルденаフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）を投与中の患者（本剤とこれらの薬剤との併用により降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させることがある。「相互作用」(1)の項参照）</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(5) 省略（現行のとおり）</p> <p>(6) 本剤とホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤（シルденаフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）<u>又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤（リオシグアト）</u>との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を低下させることがあるので、本剤投与前にこれらの薬剤を服用していないことを十分確認すること。また、本剤投与中及び投与後においてこれらの薬剤を服用しないよう十分注意すること。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(5) 省略</p> <p>(6) 本剤とホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤（シルденаフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を低下させることがあるので、本剤投与前にこれらの薬剤を服用していないことを十分確認すること。また、本剤投与中及び投与後においてこれらの薬剤を服用しないよう十分注意すること。</p>

改 訂 後 (2014年8月改訂)			改 訂 前		
3. 相互作用 (1) 併用禁忌 (併用しないこと)			3. 相互作用 (1) 併用禁忌 (併用しないこと)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 シルденаフィルクエン酸塩 (バイアグラ) (レバチオ) バルデナフィルクエン酸塩水和物 (レビトラ) タダラフィル (シアリス) (アドシルカ) (ザルティア)	併用により、降圧作用を増強することがある。	本剤はcGMPの産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。	ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 シルденаフィルクエン酸塩 (バイアグラ) バルデナフィルクエン酸塩水和物 (レビトラ) タダラフィル (シアリス)	併用により、降圧作用を増強することがある。	本剤はcGMPの産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。
グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤 リオシグアト (アデムパス)		本剤とグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤は、ともにcGMPの産生を促進することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。			
(2) 省略 (現行のとおり)			(2) 省略		

2. 改訂理由

(1) 「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「相互作用 (併用禁忌)」の、「グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤 (リオシグアト)」との併用に関する項

本剤とリオシグアト (アデムパス) は、ともにサイクリック GMP (cGMP) の産生を促進します。そのため、両剤の併用により cGMP の増大を介する本剤の降圧作用が増強され、過度に血圧が低下するおそれがあることから、「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「相互作用 (併用禁忌)」の項にリオシグアトを追記致しました。

(2) 「相互作用 (併用禁忌)」の、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤の販売名の項

ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤は、同じ有効成分でも、効能・効果等の違いにより異なる販売名があることから、「相互作用 (併用禁忌)」の項に「レバチオ」、「アドシルカ」及び「ザルティア」を追記致しました。

今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報 (DSU) No. 232 (2014年8月下旬発行) に掲載される予定です。なお、改訂後の添付文書は弊社ホームページ <http://www.kowa-souyaku.co.jp/> 及び医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> に最新添付文書が掲載されます。併せてご利用ください。

次頁に改訂後の「使用上の注意」全文が記載されていますので、併せてご参照ください。

改訂後の「使用上の注意」

(2014年8月改訂)

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロックのある患者〔刺激伝導系に抑制的に作用するため症状を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスに伴う心筋収縮力の抑制を助長する可能性がある。〕
- (3) 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者〔気管支平滑筋を収縮させることがあるので、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (4) 心原性ショックのある患者〔心拍出量低下作用により症状を悪化させるおそれがある。〕
- (5) 肺高血圧による右心不全のある患者〔心拍出量が抑制され、症状が悪化するおそれがある。〕
- (6) うっ血性心不全のある患者〔心筋収縮力を抑制して症状を悪化させるおそれがある。〕
- (7) 未治療の褐色細胞腫の患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- (8) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (9) ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤（シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤（リオシグアト）を投与中の患者〔本剤とこれらの薬剤との併用により降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させることがある。〕（「相互作用」(1)の項参照）

【用法・用量に関連する使用上の注意】

褐色細胞腫の患者では、β遮断薬の単独投与により急激に血圧が上昇することがあるので、α遮断薬で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断薬を併用すること。

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) うっ血性心不全のおそれのある患者（心機能を抑制し、症状を悪化させるおそれがあるため、観察を十分に行い、ジギタリス剤を併用するなど慎重に投与すること。）〔心筋収縮力を抑制して心不全を顕在化させるおそれがある。〕
- (2) 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者（低血糖の前駆症状である頻脈等の交感神経系反応をマスクしやすいので血糖値に注意すること。）
- (3) 徐脈、房室ブロック（Ⅰ度）のある患者（心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがあるため、心機能に注意すること。）
- (4) 重篤な肝・腎機能障害のある患者〔薬物の代謝・排泄が遅延することがある。〕
- (5) 末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等）〔末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 異型狭心症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 長期投与の場合は、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X線等）を定期的に行うこと。特に徐脈又は低血圧の症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。また、必要に応じてアトロピンを投与するなど対症療法を行うこと。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
- (2) 類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）使用中の狭心症の患者で急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。狭心症以外の適用、例えば高血圧で投与する場合でも、特に高齢者においては同様の

注意をすること。

- (3) 甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止すると、症状を悪化させることがあるので、休薬を要する場合には徐々に減量し、観察を十分に行うこと。
- (4) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (5) めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (6) 本剤とホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤（シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤（リオシグアト）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を低下させることがあるので、本剤投与前にこれらの薬剤を服用していないことを十分確認すること。また、本剤投与中及び投与後においてこれらの薬剤を服用しないよう十分注意すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 シルデナフィルクエン酸塩 (バイアグラ) (レバチオ) バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ) タダラフィル (シアリス) (アドシルカ) (ザルティア)	併用により、降圧作用を増強することがある。	本剤はcGMPの産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。
グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤 リオシグアト (アデムパス)		本剤とグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤は、ともにcGMPの産生を促進することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	過剰の交感神経抑制を来すことがあるので、減量するなど注意すること。	相互に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
血糖降下剤 インスリン トルブタミド アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強することがある。また、低血糖症状（頻脈、発汗等）をマスクすることがあるので、血糖値に注意すること。	低血糖に伴う交感神経系の症状をマスクしたり、β遮断作用により低血糖の回復を遅らせる。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	徐脈、房室ブロック等の伝達障害、うっ血性心不全があらわれることがある。併用する場合には、用量に注意すること。	相互に作用（陰性変力作用、心刺激伝導抑制作用、降圧作用）を増強させる。

クロニジン	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象を増強するおそれがある。β遮断薬を先に中止し、クロニジンを徐々に減量する。	クロニジンはα ₂ 受容体に選択的に作用し、ノルアドレナリンの遊離を抑制しているため、急激な中止によって血中カテコラミンの上昇が起こる。この時、β遮断薬を併用すると上昇したカテコラミンの作用のうち、α受容体刺激作用だけが残り、急激な血圧上昇が起こる。
クラスI抗不整脈剤 ジソピラミド プロカインアミド アジマリン等	過度の心機能抑制があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。	相互に作用（心機能抑制作用）を増強させる。
ジギタリス製剤	心刺激伝導障害があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。	相互に作用（心機能抑制作用）を増強させる。
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する。
降圧作用を有する他の薬剤(降圧薬、硝酸薬等)	降圧作用が増強することがある。併用する場合には、用量に注意すること。	相互に作用（降圧作用）を増強させる。

4. 副作用

総症例数18,280例のうち副作用が報告されたのは383例(2.10%)であった。そのうち主な症状は徐脈135件(0.74%)、脱力倦怠感46件(0.25%)、めまい・ふらつき39件(0.21%)、頭痛・頭重41件(0.22%)、末梢循環障害17件(0.09%)、喘息様症状17件(0.09%)、悪心・嘔吐16件(0.09%)などであったが、特に重篤なものはなかった。臨床検査で副作用と判定された項目は心胸郭比の増大、AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇、BUNの増加、尿酸値の上昇、LDH、γGTP、LAP、AL-Pの上昇、CK(CPK)の上昇等であったが、いずれも投与中止あるいは投与終了後に正常あるいは投与前値に戻っており、重篤なものは認められなかった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

心不全、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈(0.1%未満)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～1.0%	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		発疹、そう痒感	
精神神経系	めまい・ふらつき、頭痛・頭重	しびれ感、もうろう状態、眠気、不眠	
眼		霧視 ^{注1)}	涙液分泌減少等 ^{注1)、注2)}
感覚器		耳鳴、味覚障害	
消化器		悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、腹部不快感、胸やけ、下痢、便秘、口渇	
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、γGTP、LAP、LDHの上昇	
代謝系		尿酸値の上昇、CK(CPK)、AL-Pの上	

		昇、糖尿病悪化、高脂血症	
循環器	徐脈	末梢循環障害、胸痛、心胸郭比増大、動悸、不整脈感、不整脈、房室解離、PQ延長、熱感、浮腫	
呼吸器		喘息様症状、息切れ、咳、咽頭不快感、鼻閉、鼻出血	
血液		白血球増多、白血球減少、好酸球増多、血小板減少	
腎臓		BUN上昇、尿量減少、クレアチニン上昇	
その他	脱力倦怠感	睾丸痛、性欲亢進、発汗、疼痛〔四肢〕、肩こり、頸部硬直、嘔声	

注1) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) β遮断薬の投与によりあらわれたとの報告がある。

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。〔脳梗塞等が起こるおそれがある。〕
- 休業を要する場合は、徐々に減量する(「重要な基本的注意」の項参照)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験で、高用量投与により胎児の死亡率増加及び発育抑制、死産児数の増加、新生児生存率の低下が報告されている。〕
- 投与中は授乳を避けること。〔動物実験で母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

症状：β遮断薬の過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙攣等があらわれることがある。

処置：過量投与の場合は、本剤の投与を中止し、必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、下記の適切な処置を行うこと。

- 徐脈、完全房室ブロック：アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン等の投与や心臓ペースングを適用すること。
 - 心不全、低血圧：強心剤、昇圧剤、輸液等の投与や補助循環を適用すること。
 - 気管支痙攣：β₂刺激薬又はアミノフィリン水和物の静注や補助呼吸を適用すること。
- これらの処置の間は常に観察下におくこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

10. その他の注意

β遮断薬服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のアドレナリンによる治療に抵抗する場合がある。

(下線部：改訂箇所)

製品情報お問い合わせ先
興和株式会社 医薬事業部 くすり相談センター
電話 0120-508-514 03-3279-7587
受付時間 9:00～17:00(土・日・祝日を除く)